Ueber das destruierende embryonale Hepatom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Grossh. Bad. Ruprecht-Karls-Universität in Heidelberg

vorgelegt von

Ernst Wiest

aus **Otterberg** (Rheinpfalz).

Heidelberg.
Druck von Heinrich Dörr
1918.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg:
Dekan: Geh. Rat Dr. **A. Kossel.**
Referent: Geh. Hofrat Dr. **Ernst.**
1918.

Die Frage über die Entstehung des primären Leberkarzinoms ist jetzt entgültig dahin entschieden, daß sowohl Leberzellen wie Gallengangsepithelien die Matrix der Geschwulst sein können. Sicher erwiesen ist auch, daß die Leberzellkrebse die häufigeren sind. Nur wenige, wie z. B. Herxheimer u. Fischer, vertreten den Standpunkt, daß die meisten primären Leberkarzinome aus den Gallengangsepithelien entstehen. Letzterer geht dabei von dem heutigen Stand der Lehre aus, wonach sich im Karzinom eine fortschreitende Entdifferenzierung vollzieht. Er hält daher eine Entwicklung vom einfachen trabekulären Bau zu den komplizierteren Drüsenschläuchen für wenig wahrscheinlich, und nimmt vielmehr einen gerade umgekehrten Entwicklungsgang an: „Die Karzinome gehen von den Gallengängen aus, behalten zunächst den Typus der Drüsenschläuche bei, bilden dann solide Balken und endlich einreihige trabekuläre Zellverbände.“ Doch ist diese Ansicht ziemlich vereinzelt geblieben. Als wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal des primären Leberzellkarzinoms wird von den Autoren vorallem das lediglich aus Kapillaren bestehende Stroma angegeben.

Auffallend häufig ist das Zusammentreffen von primärem Leberkrebs mit Cirrhose — nach der 1902 von Eggel veröffentlichten Zusammenstellung in nicht weniger als 85,4 % aller Fälle —, sodaß wir unbedingt einen genetischen Zusammenhaug beider Erkrankungen annehmen müssen. Entweder hat die gleiche Schädigung, die die Ursache der Cirrhose wurde, auch die Leberzellen zur Wucherung und karzinomatösen Entartung angeregt (Geiger) oder, was das wahrscheinlichere ist, die Cirrhose ist primär entstanden und das durch sie zerstörte Lebergewebe hat sich dauernd re-

generiert, bis es schließlich atypisch weiter gewachsen ist und so zur Karzinombildung geführt hat.

So entwickelt sich nach Goldzieher und v. Bókay der hepatocellulare Leberkrebs stets aus adenomatösen oder hyperplastischen Wucherungen, welche zumeist als Folge einer Cirrhose vorhanden sind, durch Entdifferenzierung.

Auch Mirolubow führt die Entstehung der Leberzellkrebse auf die Regeneration und Hypertrophie der Leberzellen bei Cirrhose zurück.

Ebenso nimmt Huegenin als Ursache die karzinomatöse Umwandlung der durch die Cirrhose ausgelösten knotigen Hyperplasie an. Auch Löhlein weist auf die ätiologische Bedeutung der Hyperplasien hin.

Im gleichen Sinne kommt Adelheim zu dem Schluß, daß „die Hyperplasien als Ausdruck reparatorischer Vorgänge für untergegangenes Leberparenchym anzusehen sind, wie sie die Cirrhose bedingt. Das Hinausschießen über das Ziel, die Hyper- oder Superregeneration, führt zur blastomatösen Entartung".

Auf ähnliche Weise lassen sich die Fälle erklären, wo nicht die Cirrhose, sondern eine andere lokale Schädigung, z. B. ein Gumma (Blumberg) oder ein Echinokokkus (Dibbelt) zu einer reparatorischen Wucherung und blastomatösen Entartung geführt hat.

Ribbert weist noch auf eine andere Möglichkeit der ätiologischen Beziehung zwischen Cirrhose und Leberzellkrebs hin, er glaubt, daß Leberzellen oder Zellkomplexe, die durch die Cirrhose ausgeschaltet und aus ihrem physiologischen Verband gerissen wurden, den Ausgangspunkt der karzinomatösen Entwicklung bilden. Dieser Ansicht schließt sich unter anderen auch Lesser an.

Übrigens verwirft Ribbert für diese Leberzellkrebse den Namen Karzinom und bezeichnet sie als maligne Adenome, die eine scharf umgrenzte Geschwulstform darstellen, die nur bei Cirrhose vorkommt und aus gallebildenden Leberzellen aufgebaut ist. Der primär gebildete Knoten verbreitet sich durch kontinuierliches Wachstum in Gefäßen oder Meta-

stasen. Scharf davon zu trennen sind nach ihm die eigentlichen Karzinome, Zylinderzellenkrebse (Adenokarzinome), die ihren Ausgang stets von den Gallengangsepithelien nehmen. —

Bei den verhältnismäßig zahlreichen malignen Lebertumoren im Kindesalter, die analog den Leberkrebsen Erwachsener, teils als maligne Adenome, teils als Adenokarzinome bezw. Adenoma carcinomatosum oder Carcinoma adenomatodes bezeichnet werden, kommt die Cirrhose wohl nur in den seltensten Fällen als ätiologisches Moment in Betracht. Ein großer Teil läßt sich auf embryonale Entwicklungsstörungen zurückführen. Es wirft sich nun die Frage auf, ob diese Tumoren überhaupt mit Recht zu den Karzinomen gezählt werden. Ist es doch schon auffallend, daß Krebs, der doch eine ausgesprochene Vorzugskrankheit des fortgeschrittenen Alters ist, so relativ häufig bei kleinen Kindern auftreten soll. Philipp stellt allein 1907 aus der Literatur 29 Fälle von kindlichem Leberparenchymkrebs zusammen, wovon er 11 als sicher erwiesen, 10 als wahrscheinlich und die übrigen als unsichere Fälle annimmt.

Ich glaube hier wäre eine Revision der Namengebung am Platze. Eine epitheliale Geschwulst nur deshalb zu den Karzinomen zu zählen, um ihre Bösartigkeit auszudrücken, halte ich nicht für berechtigt.

Als erster hat nun Peiper darauf hingewiesen, wie mancherlei Analogien bei derartigen Tumoren zu den zuerst von Birch-Hirschfeld beschriebenen sog. Adenosarkomen der kindlichen Niere bestehen, die aus noch unfertigen, undifferenzierten embryonalen Zellen hervorgehen. Er sucht nachzuweisen, daß ähnlich auch Lebergeschwülste kleiner Kinder „von solchen Zellen ausgehen könnten, die sich noch in einem indifferenten embryonalen Zustande befänden und gewissermaßen latent die Fähigkeit enthielten, später entweder zu Leberzellen oder zu Gallengangsepithelien zu werden".

Es handelte sich in seinem Falle um ein 8 Monate altes Mädchen, das nach einer Krankheitsdauer von ca. 3 Monaten nach einer Probelaparatomie in der chirurgischen Klinik zum Exitus kam.

Die Sektion ergab einen großen Tumor, der hauptsächlich den unteren vorderen Teil des linken Leberlappens einnahm, sodaß die Größenverhältnisse zwischen beiden Lappen gerade umgekehrt waren: der linke Lappen war doppelt so groß wie der rechte. Auf der untern Fläche ragte der Tumor als faustgroßer Knollen hervor, der in der Hauptmasse markig weißes Tumorgewebe enthielt und von hläulich- bis schwärzlichroten Knoten umgeben war. Auf der Schnittfläche herrschten drei Farben vor: 1. Rein weiße markige Substanz, 2. äußerst weiche, über den Durchschnitt hinüberfließende, rote, breiige Geschwulstmasse und 3. intensiv dunkelrote Flecke. Gegen den geringen noch erhaltenen Rest von Lebergewebe war der Tumor mit scharfer Kurve abgegrenzt.

Im mikroskopischen Bild war das Lebergewebe circa 1 cm vom Tumorrand vollkommen normal, die Balken zeigten radiäre Anordnung um die Vena centralis, nirgends zeigten sich cirrhotische Veränderungen. Näher am Tumor hatten die Leberzellbalken keine Beziehungen zu den Venae centrales mehr, sie schienen in langgestreckten Zügen die eingewucherten, in Nestern liegenden Tumorzellen umkreisen zu wollen. Mit der Annäherung an den Tumor nahmen die Blutaustritte zu.

Die Tumorzellen selbst lagen bald, von breiten, bindegewebigen Wucherungen umgeben, in Nestern beisammen, bald waren sie in Haufen direkt in das Lebergewebe, zwischen sich nur noch lange Zellbalken eingewuchert, sodaß sie es ohne eine Wandung begrenzten.

In den bindegewebigen Septen fanden sich hie und da Gallengänge mit schönem einschichtigen Zylinderepithel, die aber schon mit einer baumförmigen Verzweigung begannen.

Die eigentlichen Tumorzellen konnte er in 3 verschiedene Typen scheiden:

Der Typus A hatte infolge seines großen Kernreichtums die Färbung (Haematoxylin-Eosin) viel intensiver angenommen. Es handelte sich um Zellen mit einem großen und stark gefärbten Kern und schmalem Protoplasmasaum.

Die Kerne selbst zeigten verschiedene Formen, bald waren sie klein und dunkel, bald schmal, bandförmig oder oval, ja auch Hufeisenformen kamen vor. Mitosen waren selten, dagegen häufiger mehrkernige Zellen. Die Zellen lagen dicht gedrängt, wirr durcheinander. „Sie bekommen so große Ähnlichkeit mit den Zellen eines embryonalen Gewebes, die sich noch nicht differenziert und geordnet haben."

Der am häufigsten vertretene Typus B war mit dem vorigen vollständig durch fließende Übergänge verbunden. Diese Zellen hatten einen größeren Protoplasmasaum, ihre Kerne zeigten häufiger Degenerationsformen, aber auch mehr Mitosen. Sie lagen teilweise ebenso wirr durcheinander wie Typus A, teilweise hatten sie sich zu kleinen, kurzen Bälkchen geordnet, die den Eindruck längerer, aber oft unterbrochener Balken machten, an anderen Stellen waren sie den richtigen Leberzellbalken schon ganz ähnlich geworden, ja ließen schon eine radiäre Anordnung um die Vena centralis und eine Abgrenzung in Läppchen erkennen. Doch unterschieden sie sich noch in vielem von den normalen Leberzellen, besonders dem größeren Kernreichtum. „Es sieht so aus, als ob die Zellen in zu großer Eile gebildet oder noch nicht völlig ausdifferenziert wären. So ist die Strahlung auf die Vena centralis zu dichter und zahlreicher als im normalen Bilde. In den Zellen steckt zwar der richtige Impuls, es fehlt aber die Möglichkeit ihm zu folgen. Vielleicht waren sie schon zu degeneriert, vielleicht hinderten sie sich auch gegenseitig, während sie sich zu differenzieren suchten."

Peiper hält diesen Typus B für eine Entwicklungsstufe von A.

Außerdem sah er in größeren von leberzellähnlichen Geschwulstzellen gebildeten Partien dichtgedrängte Haufen von undifferenzierten Zellen vom Typus A eingestreut, die er als Metastasen im Tumor selbst deutet. Seltsamerweise fand er in einer von diesen Metastasen eine geringe Gallensekretion, die sich sonst im ganzen Tumor fast nicht nachweisen ließ. Auch „Nachahmungen gewucherter Gallengänge" fanden sich, die sich durch Aneinanderlegen mehrerer

leberzellähnlicher Zellen, deren mittlere dann nekrotisiert waren, gebildet hatten.

Im Typus C glaubt Peiper eine Differenzierung zu Gallengängen zu erblicken. In größeren Gebieten undifferenzierter Tumorzellen lagen eine Menge rundlicher oder mehr ovaler Lichtungen nebeneinander, um die sich die Zellen ähnlich wie um den Querschnitt eines Schlauches geordnet haben. „Sie scheinen im Begriff sich zu differenzieren, sind aber noch nicht typisch geordnet.“ Die Zellform hielt im allgemeinen die Mitte zwischen einer Zylinder- und Plattenepithelzelle, das Protoplasma war mehr bläulich, es hatte die Eosinfärbung weniger gut angenommen wie die Leberzellen. Voll ausdifferenzierte Gallengänge mit einem richtigen einschichtigen Zylinderepithel fanden sich nirgends.

Zwischen den Tumorzellen waren einzelne Erythrocyten eingelagert und Hämorrhagien ohne eigentliche Endothelauskleidung.

Peiper konnte also seinen Tumor histogenetisch klar auf in der Entwicklung zurückgebliebene embryonale Leberzellen zurückführen. Fast genau die gleichen Bilder fand ich in dem von mir untersuchten Fall. Nur über die Entwicklung zur malignen Geschwulst komme ich zu einer anderen Ansicht wie Peiper. Doch darauf werde ich erst zurückkommen, nachdem ich zunächst meinen Fall beschrieben habe.

Eigener Fall. Es handelt sich um einen Tumor, der im August 1913 zur histologischen Untersuchung eingeschickt worden war.

Anamnestisch war weiter nichts in Erfahrung zu bringen, als daß die Geschwulst von einem 9 Monate alten Kinde aus gesunder Familie stammte. Sie war mit dem Leberrand oberhalb der Gallenblase breit verwachsen, war operativ stumpf ausgelöst worden und das Kind war einige Stunden nach der Operation gestorben. Die Sektion wurde nicht vorgenommen.

Makroskopische Beschreibung des Formolpräparates: Das rundliche, knollige Gebilde hat etwa die Form einer auf der einen Seite abgeplatteten Kugel. Die

Durchmesser betragen 9 : 8 : 5 cm, das Gewicht 222 gr. Der Tumor ist vollkommen solid, von einer festen Kapsel umgeben und überall von einer Schicht Serosa umkleidet, die nur dort fehlt, wo der Tumor offenbar breitbasig mit der Leber zusammenhing. Die Oberfläche ist vollkommen glatt, nur einige wenige flache Höcker von Erbsen- bis Haselnußgröße ragen über die Fläche vor. Diese scheinen zum Teil etwas dunkler, ebenso wie die zahlreichen, meist recht starken Gefäße, die den Tumor umgeben. Auf der Schnittfläche erscheint das Geschwulstparenchym gleichmäßig weiß markig, von außerordentlich reichlichen, weiten prallgefüllten Gefäßen durchsetzt. Stellenweise finden sich in dem Parenchym auch große hämorrhagische Bezirke. Quer durch das Parenchym laufen einzelne lange feine graue Faserzüge.

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden aus verschiedenen Partien des Tumors Stücke geschnitten und nach Celloidineinbettung geschnitten und mit Haematoxylin-Eosin und nach van Gieson gefärbt. Ferner wurde an einer Reihe von Schnitten die Elasticafärbung und die Gallenkapillarfärbung nach Eppinger ausgeführt. Die einzelnen Schnitte gaben zum Teil grundverschiedene Bilder. Ich beginne mit der Beschreibung des Präparats, das aus der Gegend stammt, wo der Tumor in die Leber eingebettet war:

Am Rande außerhalb der Kapsel ist das Lebergewebe noch in einer schmalen Zone mit Glissonchen Bindegewebszügen, die Gefäße und Gallengänge enthalten, erhalten, nur ist es im ganzen komprimiert. Die Leberbalken sind sehr schmal und sind so eng aneinandergepreßt, daß die Kapillaren fast leer erscheinen. Blutbildende Zellen (sekundäre Erythroblasten), die man bei der Jugend des Kindes eventuell noch in der Leber vorfinden könnte, fehlen.

Von diesem Leberbett wird der Tumor durch eine ziemlich dicke Kapsel abgetrennt, die aus faserigem, kernarmen Bindegewebe besteht und den Tumor rings umgibt. Vor ihr ziehen zahlreiche Züge in die Geschwulst, die aus dem gleichen kernarmen Fasergewebe bestehen, wie die Kapsel selbst. Die Geschwulst wird durch sie in viele kleine Teile

zerlegt von ganz verschiedenen Dimensionen, von der Größe eines gewöhnlichen Leberläppchens bis zu um das vielfache größeren Abschnitten. Einzelne Knoten erscheinen nicht voll von einander getrennt, man sieht Übergänge und Verbindungen zwischen ihnen. In den Septen finden sich auffallend weite Gefäße, Arterien sowohl wie Venen. Ihre Zahl und Größe ist ganz außergewöhnlich. Die Fasern des Bindegewebes geben zum größten Teil die van Gieson-Reaktion, es handelt sich also um kollagene Fasern. Elastische Fasern finden sich in den Gefäßwänden und ganz vereinzelt auch zwischen dem übrigen Bindegewebe. An einzelnen Stellen findet man Lymphzelleninfiltration.

Die Knoten selbst sind im allgemeinen aus Zellbälkchen aufgebaut, die den Leberzellbalken ziemlich gleichen, nur sind sie breiter als diese und sind vielfach netzig miteinander verbunden. Ihre Anordnung ist ganz verschieden, je nach der Bildung des Knotens. Bald erscheinen sie mehr gewunden, bald mehr parallel, auch radiäre Anordnungen kommen vor; im ganzen ist sie jedenfalls sehr wechselnd. Zwischen ihnen ziehen reichlich feine Kapillarzüge. Stellenweise finden sich auch kleine Bluthöfe, die ziemlich wandlos direkt an die Geschwulst angrenzen. Die Bälkchen selbst sind im allgemeinen aus zwei Lagen sehr protoplasmareicher leberzellähnlicher Zellen von kubischer bis polyedrischer Form aufgebaut. Ihr Protoplasma ist feinkörnig von zartrosa Farbe (eosinophil). Die Kerne zeigen verschiedene Größe, zumeist sind sie ziemlich groß und rundlich; Kernmembran, Chromatingerüst und Nukleolen treten deutlich hervor.

Besonders bemerkenswert ist, daß man in manchen Bälkchen an andern Stellen zwischen den beiden begrenzenden Zellschichten einen feinen Spaltraum nachweisen kann, der oft eine zarte rötlich gefärbte Masse enthält. Vielleicht handelt es sich hier um die Bildung von Gallenkapillaren mit Sekret. Es ist mir allerdings nicht gelungen, mit der Eppingerschen Methode die Gallenkapillaren sicher nachzuweisen, doch war das Material nicht entsprechend vorgehärtet. Ich muß hier einfügen, daß die Leber nirgends gallebildend

ist, es ist in den Bälkchen nirgends Gallenpigment nachzuweisen. Auch finden sich an keiner Stelle hin im Tumor Ausführungsgänge mit eigenen Wandungen (Gallengänge). Mitotische Kernteilungsfiguren sind nicht häufig, doch trifft man sie immerhin vereinzelt an.

Zusammengefaßt haben wir auf Grund der Betrachtung dieses Schnittes also folgendes Bild vor uns:

Die Geschwulst zeigt einen lobulären Bau, die einzelnen Läppchen bestehen aus netzförmig verbundenen Bälkchen, die den Charakter der Leberbälkchen haben. Innerhalb der Bälkchen finden sich gallenkapillarähnliche Sekretröhrchen und zwischen ihnen ist ein feines kapillares Gefäßmaschenwerk ausgebreitet. Die Geschwulst ist kapsulär gut gegen das komprimierte Lebergewebe abgegrenzt.

Die Abweichungen von normalen Leberzellen bestehen in der enormen Größe der Läppchen, den großen trennenden Bindegewebsbalken mit den zahlreichen weiten Gefäßen, der unregelmäßigen Architektur der Bälkchen und ihrer Dicke, dem Fehlen der Ausführungsgänge, der Größe der einzelnen Zellen und ihrem Protoplasmareichtum, weiter in der ausgesprochenen Proliferationserscheinungen der zelligen Elemente mit Kernteilungsfiguren.

Darnach sprechen wir das Gebilde als eine Geschwulst an und zwar als ein Adenom. Maßgebend sind die Abgegrenztheit, die starken Proliferationen und die vielen Atypien vom normalen Lebergewebe. Als Ausgangspunkt kommt nach diesem Bilde wegen der Ähnlichkeit im Bau der Leberzellbalken nur das Leberparenchym in Betracht.

Ein wesentlich anderes Bild gewinnen wir bei der Betrachtung anderer Schnitte. Wir finden hier innerhalb dem Rande der Läppchen, seltener in den Bindegewebszügen, kernreiche, bei Haematoxylin sich stark bläulich färbende Partien, die aus dicht gedrängten, kurzen spindeligen Zellen bestehen, mit verhältnismäßig großen, bläschenförmigen Kernen, die nicht selten Kernteilungsfiguren zeigen. Das Protoplasma ist spärlich entwickelt. Die Abgrenzung gegenüber den benachbarten Geschwulstbälkchen ist sehr unscharf,

indem einzelne Züge noch in das Geschwulstparenchym eindringen, andererseits sich am Rand dieser Zellherde noch quer und längs getroffene Bälkchen finden, die sich durch reichliches Protoplasma mit deutlicher Eosinfärbung gut von dem mehr bläulichen, kernreichen Gewebe abheben. An manchen Stellen bemerkt man, wie die Zellen dieser zellreichen Partien durch Zunahme des Protoplasma und der Eosinophilie, durch Vergrößerung und Abrundung der Kerne unmittelbar in Zellen der Geschwulstbälkchen übergehen, oder es treten mitten in ihnen größere Elemente, die denen der Geschwulstbälkchen gleichen, als Einzelexemplare auf. Kurz und gut man hat den Eindruck, als ob dieses zellreiche Gewebe, das zweifellos aus jungen, noch nicht differenzierten embryonalen Zellen besteht, die Matrix des Geschwulstgewebes wäre.

Ferner sind in diesem Präparat noch Partien vorhanden, die sich von den bisher beschriebenen dadurch wesentlich unterscheiden, daß im Innern der Läppchen Balkennetze auftreten von ganz auffallender Breite, indem diese Balken aus 4—6 Zellagen im Querdurchmesser bestehen. Sie enthalten auch reichlichere Kernteilungsfiguren und markieren sich schon bei schwacher Vergrößerung durch stärkere Eosinfärbbarkeit. Sonst gleichen die Zellen durchaus denen der übrigen Balken. Sekretkapillaren lassen sich nicht nachweisen.

Erwähnenswert sind auch noch blutige Infiltrationen und Ablagerung von Hämosiderinpigment im Bindegewebe.

In diesem Schnitt finden sich ferner in dem kernarmen derben Bindegewebe, nicht überall, aber besonders an den Stellen, in denen das angrenzende peritoneale Bindegewebe und Fettgewebe die Abgrenzung gegen den Tumor bildet, unregelmäßige tubulöse und verzweigte Gänge, die mit einem niedrigen kubischen, fast platten Epithel ausgekleidet sind. Ein Lumen fehlt oder ist nur angedeutet und je nachdem stehen die Zellen bald mehr in der Längsachse des Rohrs, bald sind sie mehr um das Lumen senkrecht gruppiert.

Ganz verschieden von diesen Bildern findet man gelegentlich im Geschwulstparenchym neben den Bälkchen eine

eigentümliche Anordnung der Zellen, sie scheinen radiär um ein Lumen gruppiert mit hochzylindrischen Zellelementen, aber ohne besondere bindegewebige Wandung um diese Drüsenbildung herum. Der Unterschied von Gallengängen liegt hauptsächlich in der Höhe des Epithels. Ich glaube annehmen zu können, daß wir es hier mit einer jugendlichen Bildung von Gallengängen zu tun haben.

An anderen Stellen finden sich gelegentlich zwischen den Bälkchen kleinere Gruppen von helleren Zellen, die keine Anordnung in Leberbälkchen zeigen, mit großen bläschenförmigen, fein struktuierten Kernen, die in dem nur unscharf sich abgrenzenden, mit Eosin sich nur blaß färbenden Protoplasma liegen. Gelegentlich scheinen sie mit den Leberbalken zusammenzuhängen. Vielleicht haben wir es hier mit jugendlichen sogenannten hellen Leberzellen zu tun.

Die Besonderheiten dieser Schnittreihe bestehen in dem Auftreten von wenig differenzierten, proliferierendem Zellgewebe, das als embryonales Bildungsgewebe (Blastemgewebe) aufzufassen ist und das zum Teil deutlich partielle Ausreifung in Leberzellen und Bälkchen aufweist. Außerdem findet sich eine stärkere Proliferation der Leberzellbälkchen selbst charakterisiert durch Mehrschichtung und größere Mitosenzahl. Endlich trifft man hier auch vereinzelte Gallengänge in verschiedenen Bildungsstufen. Erwähnenswert sind schließlich noch regressive Metamorphosen in Form von Blutungen und Blutpigmentanhäufungen.

An einem weiteren Schnitt beobachtet man, daß die kapsuläre Anordnung der Geschwulstzapfen nicht gewahrt bleibt, sondern daß einzelne Zapfen in die normalen Reste von Lebergewebe sich einwölben, daß sogar anscheinend isolierte Zapfen mitten im Leberparenchym gelegen sind. Ohne irgendwelche Kapselbildung bedrängen und zerstören sie das angrenzende Lebergewebe, von dem sie sich deutlich durch die plumperen Balken, die stärkere Basophilie ihres Protoplasmas und die unregelmäßige Anordnung unterscheiden. Hier zeigen sich auch besonders reichliche Mitosen.

Wir haben es in diesen Teilen ganz zweifellos mit Stellen

von destruierendem Charakter zu tun, wo starke Proliferationen, die deutlich nachweisbar sind, die Kapsel gesprengt haben und zerstörend in das Lebergewebe eingebrochen sind. Übergangsbilder lassen sich nirgends nachweisen, die Geschwulstzapfen setzen sich überall deutlich und scharf gegen das umgebende Lebergewebe ab. Das Bemerkenswerte hier sind Partien von zweifellos destruierendem Wachstum der Leberzellbälkchen der Geschwulst in das benachbarte Leberparenchym.

Wir treffen hier also auf ganz ähnliche Bilder, wie sie Peiper beschrieben hat. Wie er können wir ebenfalls 3 Zelltypen unterscheiden: 1. noch undifferenzierte embryonale Matrixzellen, 2. leberzellähnliche Zellen und 3. zylindrische Gallengangsepithelzellen, diese allerdings nur in wenigen Exemplaren.

Anlehnend an Cohnheims Theorie mache ich mir von der Entstehung der Geschwulst nun folgendes Bild: Ein kleiner Bezirk der Leberanlage (Leberbildungsgewebe) ist bei der Entwicklung und Differenzierung zum Organ ungenützt liegen geblieben. Dieser Komplex fing dann später aus irgend einem Grunde an zu wachsen, besann sich gewissermaßen verspätet auf seine Aufgabe und suchte das Versäumte nun eiligst nachzuholen. Aus seinem Zellverbande herausgelöst schießt er dabei über das Bildungsziel hinaus und entwickelt sich schließlich zum autonomen, malignen Tumor.

Die Bildungszellen begannen sich ihrer Bestimmung gemäß zunächst einerseits zu Leberparenchymzellen zu differenzieren und versuchten sich dann zu Balken zu ordnen. An einzelnen Stellen ist ihnen das ganz gut gelungen. Wir finden sogar schon Anfänge einer radiären Anordnung der Balken. In weitaus den meisten Fällen aber wurden die Leberparenchymzellen im Überschuß gebildet, wir finden eine Hyperplasie wie Hypertrophie der Zellen. Die aus mehreren Zelllagen bestehenden Balken liegen regellos durch- und nebeneinander. Die acinöse Struktur ist vollkommen ausgeblieben, es sind Bilder des typischen Adenoms entstanden. Deutlich können wir die unmittelbaren Übergänge der Em-

bryonalzellen in Geschwulstbälkchen beobachten. An anderen Stellen finden wir Haufen von neugebildeten jugendlichen „hellen“ Leberzellen.

Auch der Versuch zur Bildung von Gallenkapillaren ist gemacht. Aber soweit ist die Differenzierung nicht fortgeschritten, daß die Zellen schon im Stande wären, Galle zu bilden. Sie läßt sich auch tatsächlich nirgends im ganzen Tumor nachweisen. In den feinen Spalträumen findet sich einzig und allein ein feines zartrosa gefärbtes Sekret als Ausdruck einer funktionellen Tätigkeit der jungen Zellen.

Zur Bildung von Gallengängen oder wenigstens zum Versuch einer solchen ist es nur an einigen wenigen Stellen gekommen. Im Bindegewebe finden sich an manchen Stellen tubulöse und verzweigte, mit kubischen Epithel ausgekleidete Gänge. Außerdem finden wir mitten in dem Geschwulstgewebe ohne jede bindegewebige Hülle Bildungsstätten von jugendlichen Gallengängen.

Das teilweise recht reichlich entwickelte Bindegewebe stimmt mit dem relativen Bindegewebsreichtum in der embryonalen Leber überein.

Ähnlich wie bei der Entstehung des hepatocellulären Karzinoms bei Cirrhose sehen wir aber auch hier, wie die hyperplastisch gebildeten Zellen schließlich blastomatös entarten und in das umgebende Lebergewebe destruierend eindringen.

Ich glaube, so läßt sich die Entstehung des Tumors recht gut erklären. Jedenfalls sehe ich keinen Grund ein, schon eine primäre karzinomatöse Entartung der Embryonalzellen anzunehmen, wie es Peiper tut, wenn er schreibt: „Schon zu der Zeit der embryonalen Entwicklung, als in der Leberanlage noch keine Differenzierung der zukünftigen Leberzellen und Gallengangsepithelien stattgefunden hatte, wurde in einer bestimmten Zellgruppe der Keim zur karzinomatösen Entartung gelegt. Freilich, worin dieser bestand, läßt sich nicht sagen, solange wir über die Ätiologie des Karzinoms überhaupt nichts sicheres wissen.“

„Von der karzinomatösen Entartung wurden zunächst

die noch undifferenzierten embryonalen Zellen betroffen. Es schlummerte aber in ihnen die Tendenz, sich zu Leberzellen oder Gallengangsepithelien fortzuentwickeln. Trotz ihrer sonstigen Degeneration sind sie diesem Prinzip treu geblieben; es finden sich daher im Tumor Zellen, die versucht haben, sich nach beiden Seiten hin zu differenzieren. Der Zellart, die sich zu Leberzellen fortentwickeln wollte, ist dabei eine größere Annäherung gelungen. Sie ist auch ganz bedeutend häufiger vertreten als die Zellen, die sich in Gallengangsepithelien differenzieren."

Diese Ansicht erscheint mir wenig wahrscheinlich. Ich kann mir nicht recht vorstellen, daß Zellen, die schon den Keim karzinomatöser Entartung in sich tragen, noch die Fähigkeit haben sollen, sich so weitgehend zu differenzieren.

Von den in der Literatur veröffentlichten Fällen solcher kindlicher Lebertumoren kommt vor allem auch Yamagiwa meiner Auffassung nahe. Er beschreibt zwei Fälle. Im ersten Fall handelt es sich um ein einjähriges Mädchen, dessen Mutter die Vergrößerung der Leber seit dem 5. Lebensmonat aufgefallen sein soll. Die an sich große Leber zeigte äußerlich wenig Veränderung. Auf dem Durchschnitt fielen viele blutigrote, rundliche Herde von markig-weicher Beschaffenheit auf, die mikroskopisch aus einer „adenokarzinomatösen Masse" bestanden. Es waren polygonale Zellen, etwas kleiner wie Leberzellen, in trabekulärer Anordnung, umsponnen von einem unvollkommen gefüllten oder leeren Kapillarnetz; sie umschlossen einzelne Lumen. In diesen Herden waren aber noch Knochengewebsinseln eingestreut, und hie und da bemerkte man eine ganz spärliche Beimengung von gallengangartigen Zellsträngen aus kubischen kleinen blassen Zellen mit einem intensiv gefärbten Kern.

Auch im 2. Fall, der von einem Kind unbekannten Alters stammte, ließ die Leber auf dem Schnitt makroskopisch außer zahlreichen rundlichen, zum Teil bräunlich gefärbten Herden in beiden Lappen und deutlich sichtbaren grünlichen Knocheninseln im linken Lappen wenig erkennen. Mikroskopisch bestand das Tumorparenchym ebenfalls aus leber-

zellähnlichen Zellsträngen oder -haufen, die von einem leeren Kapillarnetz umsponnen waren, und einem spindelzelligen oder schleimigen Gewebe, das vielfach auch Knochengewebe enthielt. Yamagiwa glaubt, daß sich beide Tumoren wie Teratome aus dem Embryonalüberbleibsel des Leberwulstes entwickelt haben. Unter Embryonalanlage versteht er dabei „nicht etwa zu Karzinom veranlagte Zellen oder karzinomatöse Konstitution einer gewissen Anzahl von Zellen, sondern es soll hier soviel heißen, als ein persistierendes, noch nicht ganz oder unvollkommen differenziertes Embryonalgewebe Grundlage für die Entstehung des parenchymatösen Leberadenokarzinoms werden kann".

Ebenfalls auf eine Bildungsanomalie der Embryonalzeit führt Idzumi einen primären als Adenokarzinom bezeichneten Lebertumor bei einem Säugling zurück, besonders wegen des Vorhandenseins von Schleimgewebe mit Sternzellen und osteoidem Gewebe, der starken Wucherung der Gallengänge, sowie des Stromas, das an manchen Stellen Sarkomcharakter aufwies.

Ähnlich nimmt Philipp an, daß es sich in dem von ihm veröffentlichtem Fall bei einem 9 Monate alten Knaben um einen embryonal angelegten, aus endo- und mesodermalen Teilen bestehenden Tumor handelt. Das mikroskopische Bild ist kurz folgendes: Ein bindegewebiges Stroma hat unregelmäßige, große und kleine Alveolen gebildet, in dem regelrechte Nester und Haufen von epithelartigen, ziemlich großen polygonalen Zellen mit bläschenförmigen, schwach gefärbten Kernen liegen. Sie sind vielfach so eng aneinander gelagert, daß die Alveolen den Eindruck eines einzigen großen Syncytiums mit eingestreuten Kernen machen. An anderen durch Blutungen gelockerten Stellen erkennt man deutlich eine balkenförmige Anordnung der Zellen. Dazwischen drängen sich hochzylindrische Zellen, die große Ähnlichkeit mit Gallengangsepithelien haben und vielleicht aus diesem entstanden sind. Da sich außerdem noch Inseln und Balken von hyalinem Knorpel vorfinden, schlägt Philipp für den Tumor den Namen „Chondroepithelioma hepaticum destruens" vor.

Hippel beschreibt einen derb höckerigen Tumor bei einem 1¼jährigen Mädchen, der fast die ganze Leber einnimmt. Miskroskopisch bestand er hauptsächlich aus adenomatösem Gewebe, neben dem sich große Massen von Knorpelgewebe und verstreut liegende Gruppen von Epithelzellen mit zentraler Verhornung fanden. „Es handelt sich um eine primäre Störung in der Entwicklung der Leberanlage, welche zu dieser exzessiven Geschwulstbildung führte. Gleichzeitig haben sich innerhalb dieser Geschwulst durch Metaplasie jene scheinbar heterogenen Gewebselemente, Plattenepithel mit Verhornungen und Knorpelgewebe, entwickelt."

Über ein „malignes Adenom" bei einem 4 Monate alten Mädchen referiert Ribbert. Die Leber war durch den Tumor auf das Mehrfache vergrößert, das Lebergewebe selbst nahm nur noch eine dünne Randzone ein. Die scharf umgrenzte Neubildung bestand aus einzelnen konfluierenden Abteilungen. Mikroskopisch setzte sie sich aus mehrreihigen anastomosierenden, durch Kapillare getrennte Zellstränge zusammen, während sich in einzelnen Abschnitten kanalförmige und runde mit Galle gefüllte Lumina fanden.

Ebenfalls ein „malignes Leberadenom" beschreibt Geiger bei einem 1¼jährigen Kinde. Der rechte Lappen war ganz von der Tumormasse erfüllt. Es ließen sich kleinere und größere Knoten voneinander abgrenzen. Mikroskopisch bot die scheinbar normale Randzone des Lebergewebes das übliche Bild der durch die Geschwulst komprimierten Leberzellbalken, die bei spärlich vorhandenen Zentralvenen keine radiäre Anordnung mehr zeigten, vielmehr meist dem Rande parallel liefen. Das Bindegewebe, das kleine zellige Infiltration zeigte, war kaum vermehrt, dagegen sah man viele Gallengänge und außerordentlich viel Galle, die teils in Gestalt von kleinen runden oder polygonalen Körnchen teils in Gestalt von längeren oder kürzeren Cylindern in den Gallenkapillaren zwischen den Leberzellen lagen. Das eigentliche Geschwulstgewebe bestand aus polygonalen Zellen mit großen dunkel gefärbten Kernen und schmalem Protoplasmasaum, die sich zu zwei- bis dreireihigen teils parallel, teils radiär

verlaufenden Zellsträngen geordnet hatten. Zahlreiche Kerne waren in Teilung begriffen. Mehr dem Rande zu, hauptsächlich in bloß zweireihigen Zellsträngen fanden sich Stellen, wo sich die Kerne weniger intensiv gefärbt hatten und mehr Protoplasma besaßen. Auch fand sich hier wieder Galle. Geiger hält sie für weiter differenzierte Zellen.

Das Parenchym des linken Leberlappens war normal, nur erschien dort das Bindegewebe vermehrt und zellig infiltriert und sehr zahlreiche Gallengänge mit Galle erfüllt.

Im rechten Leberrand fand sich ein einzelnes Tumorknötchen, das in Serienschnitten untersucht und als Metastase gedeutet wurde.

Geiger glaubt eine congenitale Anlage oder eine Entwicklungsstörung entsprechend der Cohnheimschen Theorie nicht nachweisen zu können, er nimmt als Ursache vielmehr eine vorausgegangene occulte Schädigung des Lebergewebes an, vielleicht durch Störungen im Magen- und Darmkanal bei geringem Diätfehler. Dadurch wäre einerseits im linken Lappen die Cirrhose, andererseits im rechten Lappen das Adenom entstanden, wobei er den weiteren Fortschritt der Erkrankung im rechten Lappen mit dem rascheren Wachstum des Tumors gegenüber der Cirrhose erklärt.

Wegelin fand in der Leber eines 5½jährigen Knaben ein typisch gebautes Adenom, das aber in Leber und Lunge Metastasen gemacht hatte. „Eine Geschwulst, die sich nur wenig vom Mutterboden entfernt hat und deshalb den Namen Adenom verdienen würde, wenn sich nicht die Weiterverbreitung durchaus nach Art des Karzinoms gestaltete, am besten der Name „Adenokarzinom“.“

Weber bezeichnet den von ihm beschriebenen Tumor des rechten Leberlappens bei einem 10 Monate alten Kinde ebenfalls als Adenokarzinom. Die derbe Geschwulst zeigte in den Randpartien Bilder, die deutlich den allmählichen Übergang der Leberzellbalken in Krebszellschläuche zeigen. „Zwischen die einzelnen normalen Zellbalken schiebt sich teils mehr lockeres, teils festes Bindegewebe hinein, sodaß sie auseinandergeschoben werden und an Dicke abnehmen,

die Zellkonturen verlieren sich allmählich, sodaß im fertigen Krebszellschlauch kaum noch Protoplasma nachweisbar ist. Die auffallendste Umwandlung aber machen die Leberzellkerne durch, die schon bei beginnender Bindegewebswucherung eine Vergrößerung und Aufhellung der Substanz erkennen lassen, die sie später beibehalten. Alle Kerne enthalten in ihrem Innern eines, oft mehrere verhältnismäßig große Kernkörperchen. Durch den Schwund des Zellprotoplasmas rücken die vergrößerten Kerne näher aneinander und es findet ferner auch eine Vermehrung der vorhandenen Kerne durch Teilung statt. Die jungen Krebszellen zeigen in diesem Stadium aber immer noch die charakteristische Anordnung von Drüsenschläuchen, kreisförmig um das centrale Lumen der früheren Gallengangskapillaren gelagert.“ An andern Stellen fanden sich undifferenzierte Gallengänge mit zwei- bis dreireihigem Epithel. An weiter fortgeschrittenen Stellen war das Bild des Adenoms verloren gegangen, die Zellvermehrung geschah durch atypische Wucherung und Bildung von Krebsalveolen. Das Bindegewebe und die Gefäße waren stark vermehrt.

Kommt Weber auch zu einer ganz anderen Auffassung seiner Geschwulst, so scheinen mir doch ganz ähnliche Bilder vorzuliegen wie in den von mir und von Peiper beschriebenen Fällen, worauf auch letzterer in seiner Arbeit schon hingewiesen hat. Neben dem eigentlichen Geschwulstparenchym, das dem von uns beschriebenen doch offenbar sehr gleicht, finden sich auch undifferenzierte Gallengänge wie in unseren Tumoren. Auch das Verhalten des Bindegewebes ist das gleiche. Ich möchte deshalb als Matrix hier ebenfalls noch undifferenzierte Bildungszellen annehmen. Denn wie ließen sich sonst das Vorkommen der undifferenzierten Gallengänge erklären?

Dibbelt beschreibt in seiner Arbeit neben mehreren primären Krebserkrankungen im vorgeschrittenen Alter einen Primärkrebs bei einem 10jährigen Mädchen. Der untere Teil des rechten Leberlappens war in eine zusammenhängende höckerige Geschwulst verwandelt, die auf dem Durchschnitt

weiße, markige Farbe und derbe Konsistenz zeigte. Außerdem fanden sich in beiden Lappen noch kleinere Tumoren von Haselnußgröße, die sich teils scharf gegen das umgebende Gewebe absetzten, teils diffus ohne Grenze in es übergingen. In den mikroskopischen Präparaten war in den noch erhaltenen Partien von Leberparenchym von einer Acinuszeichnung nichts mehr zu erkennen. Hin und wieder war wohl das Lumen einer Zentralvene noch im Schnitt getroffen, aber von einer radiären Anordnung der Leberzellen war nichts mehr zu sehen, sie lagen vielmehr ganz regellos nebeneinander. Neben dem Parenchym fanden sich ausgedehnte Herde von Bindegewebe mit Gefäßen und Gallengängen. Das eigentliche Tumorgewebe, das von dem restierenden Lebergewebe überall durch ein kernarmes Bindegewebe getrennt war, bestand aus knötchenförmigen Anhäufungen polygonaler, den normalen Leberzellen ähnlichen Zellen mit kleinem Kern und großem Protoplasmasaum. Mitunter fanden sich Mitosen. Das Bindegewebe hatte sich durch Wucherung ebenfalls an der Geschwulstbildung beteiligt, sodaß es zur Bildung „wirklicher Krebsalveolen“ kam. Dibbelt glaubt deshalb die von den Leberzellen ausgehende Geschwulst in ihrer Gesamtheit als primäres echtes Leberkarzinom bezeichnen zu können. —

Der größte Teil der kindlichen Lebertumoren in der Literatur ist also ebenfalls auf eine Unregelmäßigkeit in der embryonalen Anlage zurückgeführt worden. Einen Teil der übrigen Fälle, wo sich Bildungszellen nicht nachweisen ließen, können wir vielleicht so erklären, daß die Tumorbildung schon soweit fortgeschritten war, daß die eigentliche Matrix schon alle ausdifferenziert war. Eine andere Entstehungsursache möchte ich mit Sicherheit nur in den Fällen von Wegelin und Dibbelt annehmen. Hier handelt es sich aber auch um schon ältere Kinder.

Wie können wir nun diese kindlichen Lebertumoren, die in ihrer Entstehung auf eine embryonale Entwicklungsstörung zurückgehen, am treffensten bezeichnen? Weder der Name Adenom ist erschöpfend, noch sind diese Tumoren

Karzinome im eigentlichen Sinne. Ganz und gar unrichtig halte ich eine solche Bezeichnung für die teratoiden Lebergeschwülste, wie sie von Yamagiwa, Hippel, Idzumi und Philipp beschrieben sind. Letzterer schlägt ja auch für seinen Fall den Namen Chondroepithelioma hepaticum destruens vor, worunter wir uns jedenfalls ein ganz gutes Bild von der histologischen Zusammensetzung des Tumors machen können.

Für die Tumoren mehr rein epithelialen Charakters, die ja ähnlich wie Mischtumoren entstehen, nur daß wir einen späteren onkogenetischen Terminationspunkt annehmen müssen, möchte ich noch einmal auf die Analogie der Adenosarkome der Niere zurückgreifen. Für diese hat nämlich neben andern Trappe den Namen „maligne Nephrome" vorgeschlagen, da sie ja gewissermaßen weiter nichts sind als „exzessiv wuchernde maligne embryonale Nieren". Wenn wir nun nach dem Vorgang von Trappe diese Tumoren mit den verschiedenen Bildern, wie sie die Histogenese der Leber aufweist, vergleichen, so werden wir ebenfalls mancherlei Ähnlichkeiten finden. Die anfangs kompakte Pars hepatica der Leberanlage wird zunächst durch einsprossendes Mesenchym, das Zweige der V. omphalomesenterica enthält, in ein Netzwerk von dicken, soliden Leberzellbalken zerteilt. Schon in der 4. Embryonalwoche erhalten diese primären Lebertrabakel ein Lumen und werden immer feiner aufgeteilt. Zu dieser Zeit liegen sie noch ganz unregelmäßig durcheinander. Die Aufteilung in Leberläppchen erfolgt erst durch Einsprossen von Zweigen der V. portae, die Zweigen der V. hepatica entgegenwachsen. Durch weitere Verzweigungen werden dann diese primären Leberläppchen erst in die sekundären aufgeteilt und zwar in ebensoviele, als in ihnen Lebervenenzweige vorhanden waren. Diese werden dann zu den Venae centrales. Mit dem 6. Embryonalmonat beginnt sich dann an mehreren Stellen im Innern der Leber die radiäre Anordnung anzubahnen.

Alle diese Entwicklungsstadien, die dicken Balken, ihre unregelmäßige Anordnung, ihre Aufteilung und schließlich die beginnende radiäre Anordnung fanden sich auch bei der Betrachtung des Tumorgewebes.

Ich glaube deshalb analog dem Vorschlag von Trappe die aus embryonalem Lebergewebe hervorgegangene Geschwülste (Leberblastemtumoren) am treffendsten mit dem Namen „embryonales Hepatom“ bezeichnen zu können.

Das Ergebnis der Untersuchung sei zum Schlusse nochmals kurz zusammengefaßt:

1. Es gibt eine typische Lebergeschwulst bei Kindern, die aus Lebergewebe von teils histioidadenomatösem, teils destruirendem Charakter besteht und Gallengänge enthalten kann. Gelegentlich können im Stroma Knorpel- und Knochengewebe auftreten; einmal ist Plattenepithelmetaplasie gesehen worden.

2. In einer Anzahl von Fällen, die sich vielleicht durch weitere genau darauf achtende Untersuchungen vermehren ließen, konnte außerdem ein zelluläres noch nicht oder nur teilweise in Leberbalken oder Gallengänge ausdifferenziertes Bildungsgewebe (Blastemgewebe) nachgewiesen werden.

3. Es ist anzunehmen, daß die Tumoren aus schon bei der Bildung der Leber unverwertet gebliebenem Bildungsgewebe entstanden sind.

4. Dadurch zeigen die Tumoren sowohl im Bau wie mit allen Komplikationen weitgehende Analogien mit den embryonalen Nephromen (früher Adenosarkom) der kindlichen Niere.

5. Es ist daher zweckmäßig und gerechtfertigt, die Eigenartigkeit in Entstehung und Struktur durch einen besonderen Namen festzulegen und die Geschwülste als embryonale Hepatome (eventuell mit den Zusätzen destruierend, teratoid) zu bezeichnen.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Ernst für die Anregung zur vorliegenden Arbeit meinen gehorsamsten Dank zu sagen.

Literatur.

Adelheim, Roman. Primäres Leberkarzinom und Cirrhose. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. Bd. 14. 1913.

Birsch-Hirschfeld. Bösartige Neubildungen in der Leber. Gerhardts Handbuch der Kinderkrankheiten 1880, Bd. IV.

Blumberg, Fritz. Über das Adenoma malignum hepatis. Diss. Leipzig 1912.

Borst. Die Lehre von den Geschwülsten. Wiesbaden 1902. Bergmann.

Broman. Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Wiesbaden 1911.

Dibbelt. Über Hyperplasie, Adenom und Primärkrebs der Leber. Diss. Greifswald 1903.

Eggel, H. Über das primäre Karzinom der Leber. Ziegl. Beiträge. Bd. XXX, 1901.

Fischer, Bernhard. Über Gallengangskarzinome, sowie über Adenome und primäre Krebse der Leberzellen. Virchow Archiv, Bd. 174.

Geiger, Wilhelm. Ein malignes Leberadenom bei einem $1^1/_4$jährigen Kinde. Diss. med. Würzburg 1916.

Goldzieher, Max, und v. Bókay, Zoltan. Der primäre Leberkrebs. Virchow Archiv, Bd. 203, 1911.

v. Hansemann. Die mikroskopische Diagnose der bösartigen Geschwülste. Berlin 1902.

Herxheimer, Gotthold. Über das primäre Leberkarzinom. Centralbl. f. allg. Pathologie, Bd. 17, 1906.

Hippel. Zur Kenntnis der Mischgeschwulst der Leber. Virchow Archiv, Bd. 201, 1910.

Huguenin, B. Über multiple primäre Karzinome der adenomatösen Leber. Centralbl. f. allg. Path., Bd. 22, 1911.

Idzumi, G. Über einen Fall von primärem Leberkarzinom im Säuglingsalter. Arch. f. klin. Chir., Bd. 100, 1913.

Lesser, Carl. Ein Fall von malignem Leberadenom. Diss. med. Bonn, 1911.

Mirolubow, Viktor. Über das parenchymatöse Leberkarzinom (Carc. hepatis parenchymatosum s. hepatocellulare). Virch. Arch. f. pathol. Anat., Bd. 209, 1912.

Philipp. Über Krebsbildungen im Kindesalter. Zeitschr. f. Krebsforsch., Bd. V, 1907.
Philipp. Zwei interessante Fälle von bösartigen Neubildungen bei kleinen Kindern. Jahrb. f. Kinderkr., 1908.
Peiper, Albrecht. Malignes embryonales Leberadenom im ersten Lebensjahr. Jahrbuch f. Kinderheilkunde, Bd. 75, 1912.
Ribbert. Geschwulstlehre, Bonn 1904.
Ders. Das maligne Adenom der Leber. Dtsch. med. Wochenschr. 1909.
Ders. Kongenitales malignes Leberadenom. Dtsch. med. W. 1911.
Trappe. Zur Kenntnis der renalen Adenosarkome (Nephroma embryonale malignum). Frankf. Zeitschr. 1907.
Weber. Ein Fall von primärem Leberkrebs im 1. Lebensjahr. Diss. Kiel 1900.
Wegelin, Karl. Über das Adenokarzinom und Adenom der Leber. Virch., Bd. 179.
Yamagiwa. Zur Kenntnis des primären parenchymatösen Leberkarzinoms. Virch. Arch., Bd. 206, 1911.

Lebenslauf.

Verfasser wurde geboren am 28. VI. 1889 zu Otterberg, Rheinpfalz, als Sohn des Justizrats k. Notars Ernst Wiest. Er besuchte die Progymnasien Kusel und Frankenthal und das humanistische Gymnasium Ludwigshafen a. Rh. Nach Erlangung des Reifezeugnisses bezog er im Oktober 1908 die Universität München, im Oktober 1910 die Universität Gießen, im Oktober 1911 nochmals die Universität München, im April 1912 die Universität Berlin. Die 3 letzten medizinischen Semester Oktober 1912 bis März 1914 gehörte er der Universität Heidelberg an, wo er am 25. Mai 1914 das medizinische Staatsexamen bestand. Von 1. Juni bis 15. August 1914 war er Medizinalpraktikant am pathologischen Institut Heidelberg. Nach Ausbruch des Krieges erhielt er am 13. August 1914 die ärztliche Approbation. Dann tat er als freiwilliger Arzt Dienst an einem Res.-Lazarett bis er am 31. März 1915 ins Feld kam. Seit dieser Zeit ist er Truppenarzt, z. Zt. Abteilungsarzt bei einem Ldw.-Feld-Art.-Regiment.